



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

**0 275 742
A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: **87402827.7**

(51) Int. Cl.⁴: **C07D 263/24**, C07C 93/14

(22) Date de dépôt: **11.12.87**

Revendication pour l'Etat contractant suivant: ES
+ GR.

(30) Priorité: **19.12.86 FR 8617845**

(43) Date de publication de la demande:
27.07.88 Bulletin 88/30

(84) Etats contractants désignés:
BE CH DE ES GB GR IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: **DELALANDE S.A.**
32, rue Henri Regnault
F-92400 Courbevoie(FR)

(72) Inventeur: **Langlois, Michel**
4, place César Franck
F-78530 Buc(FR)

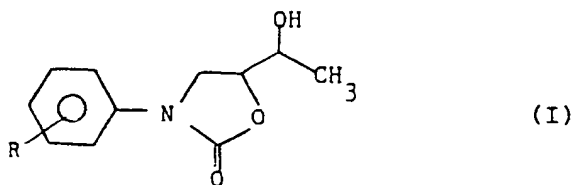
Inventeur: **Schoofs, Alain-René**
242, rue de la Croix-Nivert
F-75015 Paris(FR)

Inventeur: **Rumigny, Jean-François**
17, boulevard Richelieu
F-92500 Rueil Malmaison(FR)

(74) Mandataire: **Kedinger, Jean-Paul et al**
c/o Cabinet Malemont 42, avenue du
Président Wilson
F-75116 Paris(FR)

(54) **Dérivés 5-hydroxyéthylés de l'oxazolidinone-2, leurs procédés de préparation et leurs applications en thérapeutique.**

(57) Mélange des 4 stéréoisomères de formule (I) ci-dessous, chacun des couples de diastéréoisomères racémiques correspondants et chacun des énantiomères correspondant à chaque couple :



dans laquelle R représente :

- le groupe benzyloxy ;
- le groupe benzyloxy substitué par un ou deux atomes d'halogènes ; par un groupement alkoxy comportant de 1 à 4 atomes de carbone ; ou par un groupement ou trifluorométhyle ;
- un radical hydroxy ;
- un groupe alkoxy linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ; ou
- un groupe cycloalkylalkyloxy comprenant de 4 à 7 atomes de carbone.

Ces composés trouvent leur application en tant que médicaments inhibiteurs de la monoamine oxydase, en particulier de la monoamine oxydase de type B.

EP 0 275 742 A1

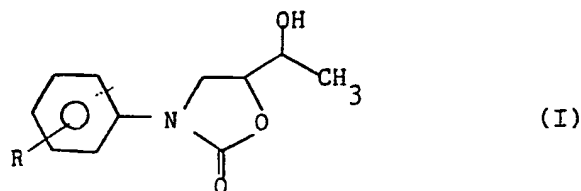
Dérivés 5-hydroxyéthylés de l'oxazolidinone-2, leurs procédés de préparation et leurs applications en thérapeutique

La présente invention a pour objet de nouvelles oxazolidinones-2, leurs procédés de préparation et leur application en thérapeutique.

Les oxazolidinones-2 selon l'invention répondent plus précisément à la formule suivante :

5

10



dans laquelle R représente :

- le groupe benzyloxy ;
- 15 - un groupe benzyloxy substitué par un ou deux atomes d'halogène et plus particulièrement un atome de chlore en position méta ; par un groupement alkoxy comportant de 1 à 4 atomes de carbone et situé plus particulièrement en position méta ; ou par un groupement trifluorométhyle situé plus particulièrement en position méta ;
- un radical hydroxy ;
- 20 - un groupe alkoxy linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ; ou
- un groupe cycloalkylalkyloxy comprenant de 4 à 7 atomes de carbone et plus particulièrement un groupe cyclohexylalkoxy.

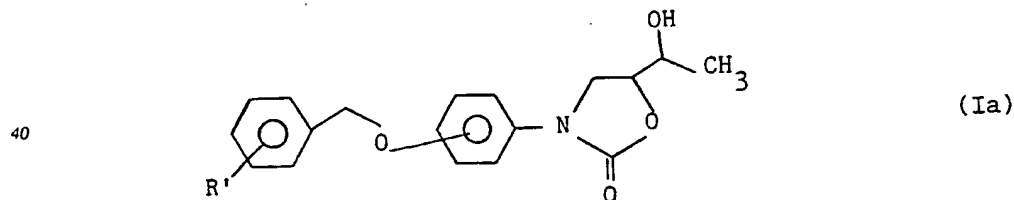
Du fait que les composés (I) ci-dessus comportent deux atomes de carbone asymétriques dans leur molécule, ils existent chacun sous la forme d'un mélange de 4 stéréoisomères symbolisés, dans ce qui

25 suit, par IA(+), IA(-), IB(+), IB(-), le symbole A correspondant à la configuration relative érythro et B à la configuration relative thréo. Ce mélange peut être séparé en deux couples de diastéréoisomères racémiques, à savoir le couple érythro IA(+), IA(-) et le couple thréo IB(+), IB(-), pouvant encore être symbolisés par IA(±) et IB(±), chaque couple pouvant lui-même être dédoublé pour isoler les énantiomères correspondants.

30 La présente invention couvre donc chacun des mélanges de 4 stéréoisomères de formule (I), chacun des couples de diastéréoisomères racémiques correspondants et chacun des énantiomères correspondant à chaque couple.

Conformément à l'invention, les mélanges de 4 stéréoisomères de formule (I) et de structure particulière :

35



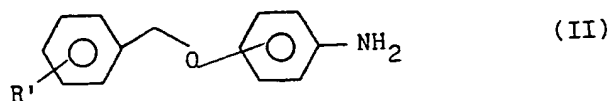
40

où R' représente un atome d'hydrogène, un ou deux atomes d'halogène, un groupement alkoxy comportant

45 1 à 4 atomes de carbone ou un groupement trifluorométhyle, sont obtenus par un procédé qui consiste :

- (1) à condenser les anilines de formule :

50



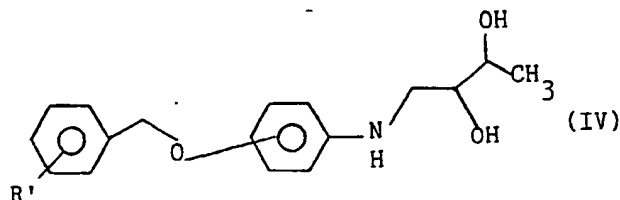
où R' a la même signification que dans la formule (Ia), respectivement avec le mélange des 4 stéréoisomères de l'époxy-1,2 butanol-3 de formule :



(III)

cette condensation étant de préférence effectuée à chaud dans un solvant organique, en particulier à reflux dans un solvant organique hydroxylé tel que l'isopropanol, puis

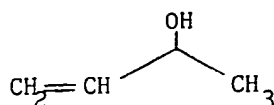
(2) à soumettre chaque mélange résultant de 4 stéréoisomères de formule :



(IV)

à une cyclisation par action du carbonate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium, de préférence à chaud dans un solvant organique, en particulier à reflux dans le toluène.

Le mélange des 4 stéréoisomères de formule (III) est quant à lui obtenu par époxydation du butène -3,4- α 1-2 de formule :

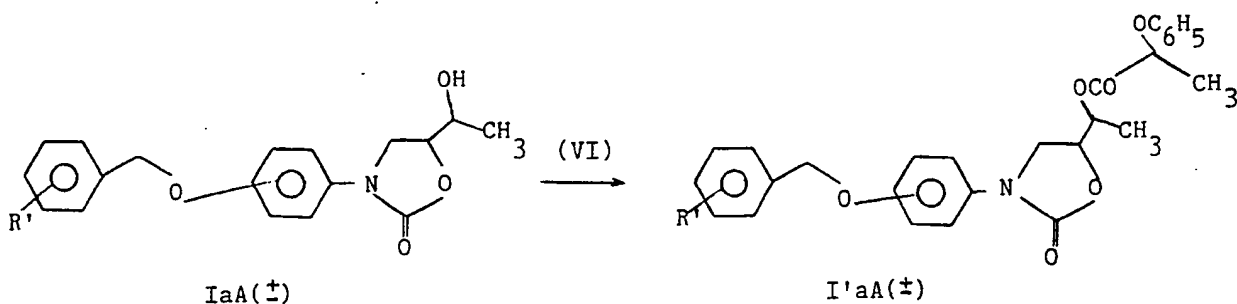


(V)

Pour effectuer cette époxydation, on fait appel à un agent d'époxydation tel que l'acide méta-chloroperbenzoïque et on opère de préférence à température ambiante dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène.

Conformément à la présente invention, chaque mélange de 4 stéréoisomères de formule (Ia) peut être séparé en deux couples de diastéréoisomères racémiques, à savoir un couple (le moins polaire) de configuration relative érythro : IaA(+), IaA(-) [ou IaA(\pm)] et un couple (le plus polaire) de configuration relative thréo : IaB(+), IaB(-) [ou IaB(\pm)]. Cette séparation est réalisée par chromatographie sur colonne de silice sous moyenne pression.

Toujours conformément à l'invention, chacun de ces couples peut lui-même être dédoublé pour isoler les énantiomères correspondants. Le dédoublement du couple érythro IaA(\pm) peut par exemple être réalisé par estérification à l'aide du chlorure de l'acide phénoxy-2 propionique (+) (VI) dans la pyridine, suivant le schéma suivant :

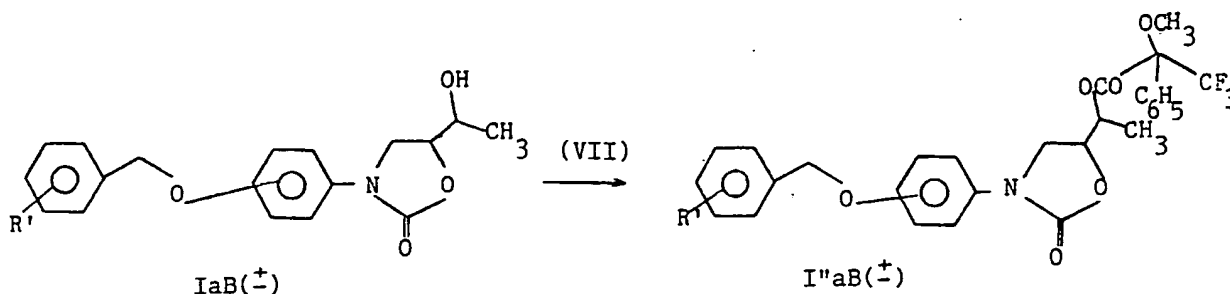
IaA(\pm)I'aA(\pm)

Cette estérification est suivie d'une séparation par chromatographie sur colonne de silice sous moyenne pression du couple racémique de diastéréoisomères érythro l'aA(\pm) pour donner d'une part l'énantiomère ester le moins polaire l'aA(+), et d'autre part l'énantiomère ester le plus polaire l'aA(-).

Les deux énantiomères ester l'aA(+) et l'aA(-) ainsi isolés sont ensuite saponifiés, par exemple à la soude, pour obtenir respectivement l'énantiomère l'aA(+) et l'énantiomère l'aA(-).

Quant au dédoublement du couple thréo IaB(\pm), il peut être réalisé par estérification à l'aide du chlorure

de l'acide α -méthoxy α -trifluorométhylphényl acétique (-) (VII) dans la pyridine suivant le schéma suivant :



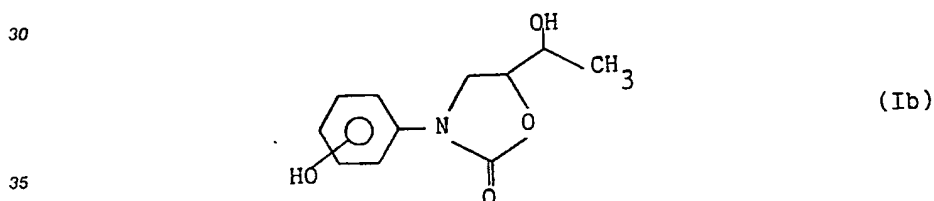
Cette estérification est suivie d'une séparation par chromatographie sur colonne de silice sous moyenne pression du couple racémique de diastéréoisomères thréo I''aB(±) pour donner d'une part l'énantiomère ester le moins polaire I'aB(+) et d'autre part l'énantiomère ester le plus polaire I'aB(-).

Les deux énantiomères ester ainsi isolés sont ensuite saponifiés, par exemple à la soude, pour obtenir respectivement l'énantiomère IaB(+) et l'énantiomère IaB(-).

Il convient de préciser par ailleurs, que la configuration absolue de chacun des énantiomères IaA(+), IaA(-), IaB(+) et IaB(-) a été déterminée par la méthode du dédoublement cinétique partiel de l'anhydride α -phénylbutyrique par ces énantiomères (Weidmann R., Schoofs A.R. et Horeau A., Comptes-Rendus Acad. Sci., Paris, Série II, 1984, p. 319 et références citées). Ainsi :

- à l'énantiomère IaA(+) a pu être attribuée la configuration absolue (S, R),
- à l'énantiomère IaA(-) a pu être attribuée la configuration absolue (R, S),
- à l'énantiomère IaB(+) a pu être attribuée la configuration absolue (S, S), et
- à l'énantiomère IaB(-) a pu être attribuée la configuration absolue (R, R).

La débenzylation respective des énantiomères IaA(+), IaA(-), IaB(+), IaB(-) conduit aux énantiomères de formule (I) et de structure particulière :



c'est-à-dire aux énantiomères IbA(+), IbA(-), IbB(+) et IbB(-).

Cette débenzylation peut notamment être effectuée par hydrogénéolyse en présence d'un catalyseur d'hydrogénéolyse tel que le palladium sur charbon dans un solvant organique, de préférence un solvant organique hydroxylé tel que l'éthanol.

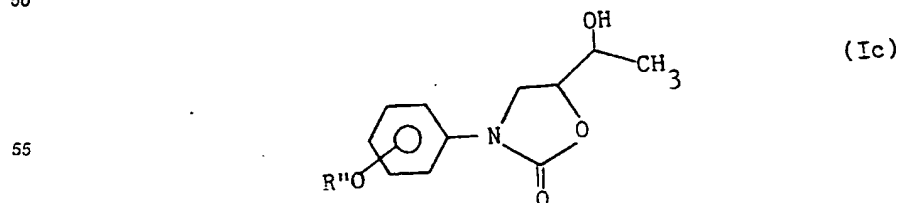
L'alkylation sélective du radical hydroxyle phénolique de chacun des énantiomères IbA(+), IbA(-), IbB(+) et IbB(-), au moyen d'un agent d'alkylation de formule :



où R'' représente :

- un groupe alkyle linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou
- un groupe cycloalkylalkyle comprenant de 4 à 7 atomes de carbone,

et X représente un groupe bon partant tel qu'un atome de chlore ou de brome, conduit à l'obtention des énantiomères de formule (I) et de structure particulière :



où R* a la même signification que dans la formule (VIII), c'est-à-dire aux énantiomères IcA(+), IcA(-), IcB(+), IcB(-).

Cette alkylation sélective est de préférence réalisée dans un solvant organique, en particulier un solvant polaire tel que l'acétonitrile, le DMF ou la butanone-2, en présence d'une base minérale telle que le carbonate de potassium.

Les préparations suivantes sont données à titre d'exemples pour illustrer l'invention.

Exemple 1 : Synthèse du mélange des 4 stéréoisomères de l'époxy-1,2 butanol-3 [III] (numéro de code 790255)

A une solution refroidie à 0°C de 83,6 g (0,48 mole) d'acide métachloroperbenzoïque dans 250 ml de CH₂Cl₂ est ajoutée goutte à goutte une solution de 33,3 g (0,46 mole) de butène-3,4 ol-2 dans 100 ml de CH₂Cl₂. Après 20 heures d'agitation à 20° C, le milieu partiellement gélifié est refroidi à -18°C puis filtré. La phase organique est brassée pendant 30' en présence de 10 g de Na₂CO₃ solide. Après filtration et évaporation sous très léger vide, on récupère 36 g d'une huile jaune clair (rendement : 88 %) correspondant au mélange attendu et composée de 65 % d'isomère thréo et 35 % d'isomère érythro.

Exemple 2 : Synthèse du mélange des 4 stéréoisomères du [(chloro-3 benzyloxy)-4 phénylaminol-1 butane diol-2,3 [IV] (numéro de code 340245)

Une solution contenant 50 g (0,21 mole) de 4-(chloro-3'-benzyloxy) aniline et 21,6 g (0,24 mole) du mélange obtenu à l'exemple 1, dans 850 ml d'isopropanol est portée à reflux pendant 6 h 30. Après évaporation de l'isopropanol, le mélange brut est purifié par chromatographie flash sur silice (éluant : CH₂Cl₂-CH₃OH : 97-3). On récupère 34 g (rendement : 49 %) de solide blanc correspondant au produit attendu et ayant un point de fusion de 95-96° C.

Exemple 3 : Préparation du mélange des 4 stéréoisomères de la [(chloro-3 benzyloxy)-4 phényl]-3 (hydroxy-1 éthyl)-5 oxazolidinone-2 [Ia]

A partir d'une solution de 600 ml de toluène contenant 33,4 g (0,10 mole) du mélange obtenu à l'exemple 2 sont distillés 150 ml de solvant sous atmosphère d'argon. On ajoute ensuite successivement 15 g (15,5 ml ; 0,127 mole) de carbone d'éthyle puis 3,4 ml d'une solution de EtONa dans EtOH anhydre 1M. Après 4 h 30 à reflux, la réaction de cyclisation est complète. Le milieu réactionnel est concentré puis repris par 300ml de méthyl éthyl cétone. Après lavage avec HCl 2N, puis avec une solution saturée de NaCl, on récupère 35 g de solide brun correspondant au produit attendu.

Exemple 4 : Séparation des deux couples de diastéréoisomères racémiques [IaA(±) et IaB(±)] du [(chloro-3 benzyloxy-4 phényl]-3 (hydroxy-1 éthyl)-5 oxazolidinone-2 [Ia]

On soumet à une chromatographie sous moyenne pression (éluant : acétate d'éthyle - heptane : 70-30), le mélange obtenu à l'exemple 3 et on isole ainsi 2 produits à mobilité différente sur plaque de SiO₂ :

- le produit le plus mobile (le moins polaire) - 11,4 g d'un solide blanc ayant un point de fusion de 88° C - étant constitué par le couple de diastéréoisomères racémique de configuration relative érythro [IaA(±) ; numéro de code : 300868], et

- le produit le moins mobile (le plus polaire) - 18,7 g d'un solide blanc ayant un point de fusion de 114,5° C - étant constitué par le couple de diastéréoisomères racémique de configuration relative thréo [IaB(±) ; numéro de code 800869].

Exemple 5 : Dédoublage du couple de diastéréoisomères racémique thréo [IaB(±) ; numéro de code : 300869] du [(chloro-3 benzyloxy)-4 phényl]-3 (hydroxy-1 éthyl)-5 oxazolidinone-2 [Ia].

Dans un ballon sous argon contenant 9 g (0,035 mole) du chlorure de l'acide α-méthoxy α-trifluorométhylphénylacétique {[α]_D²⁰ = - 134°6 (C = 5,2 ; (CCl₄)} et 30 ml de pyridine, sont additionnés

a 0° C en plusieurs fois 11,2 g (0,032 mole) du couple IaB(±) obtenu à l'exemple 4. Après solubilisation à l'aide de 25 ml de pyridine, 1,2 g (0,014 mole) de 4-diméthylaminopyridine sont ajoutés. Au bout de 60 heures d'agitation à température ambiante, la réaction est complète. On verse sur 50 ml d'eau, puis extrait 3 fois à l'éther. La phase organique est lavée 3 fois avec HCl 2N, puis par une solution saturée de NaHCO₃, séchée sur MgSO₄ et évaporée.

Le mélange brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice sous moyenne pression (éluant - acétate d'éthyle-hexane : 50-50) pour donner les deux esters de MOSHer séparés l'aB(+) et l'aB(-) sous forme d'huile :

- énantiomère ester l'aB(+) [le plus mobile sur plaque SiO₂] :

10 7,9 g ; $[\alpha]_D^{20} = + 25,3^\circ$ (C = 1,0 ; CH₂Cl₂)

- énantiomère ester l'aB(-) [le moins mobile sur plaque SiO₂] :

7,6 g ; $[\alpha]_D^{20} = - 73,7^\circ$ (C = 1,1 ; CH₂Cl₂)

A une solution refroidie à - 10° C de 3,5 g (0,0064 mole) de l'énantiomère ester l'aB(+) dans 50 ml de CH₃OH sont additionnés 4,8 ml de NaOH 2N. La saponification est complète après 8 heures d'agitation à 20° C. Après concentration à froid, le milieu réactionnel est étendu par 160 ml de méthyl éthyl cétone et 50 ml de mélange glace-eau. Après décantation, la phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, puis évaporée. Par chromatographie flash (éluant = acétate d'éthyle - hexane : 70-30), on récupère 2 g (rendement = 90 %) d'un solide blanc (F = 90° C) qui est l'énantiomère thréo (+) [IaB(+)] : numéro de code : 300872] du [(chloro-3 benzyloxy)-4 phényl]-3 (hydroxy-1 échant)-5 oxazolidinone-2 :

20 $[\alpha]_D^{20} = + 39,5^\circ$ (C = 1,03 ; CH₂Cl₂)

configuration absolue : (S,S).

La saponification, dans les mêmes conditions que ci-dessus, de l'énantiomère ester l'aB(-), conduit à l'énantiomère thréo (-) [IaB(-)] : numéro de code : 300873] du [(chloro-3 benzyloxy)-4 phényl]-3 (hydroxy-1 éthyl)-5 oxazolidinone-2 :

25 Point de fusion : 90° C

$[\alpha]_D^{20} = 41,5^\circ$ (C = 1,01 ; CH₂Cl₂)

Configuration absolue : (R,R)

30

Exemple 6 : Dédoublage du couple de diastéréoisomères racémique érythro [IaA(±)] ; numéro de code : 300868] du [(chloro-3 benzyloxy)-4 phényl]-3 (hydroxy-1 éthyl)-5 oxazolidinone-2 [Ia].

A une solution refroidie à 0° C de 4,25 g (0,023 mole) du chlorure de l'acide phénoxy-2 propionique 35 $\{[\alpha]_D^{20} = + 26,3^\circ$ (C = 1,0 ; CH₂Cl₂) et 0,65 g (0,00053 mole) de 4-diméthylaminopyridine dans 50 ml de pyridine, sont additionnés en 30' 6,15 g du couple IaA(±) obtenue à l'exemple 4, dissous dans 30 ml de pyridine. La réaction d'estérification est complète après 16 heures d'agitation à 20° C. Le milieu réactionnel est traité comme lors de l'estérification de l'exemple 5. Par chromatographie moyenne pression (éluant = acétate d'éthyle - hexane : 40-60), on récupère :

40 - l'énantiomère ester l'aA(+) [le plus mobile sur plaque de SiO₂] :

3,51 g ; $[\alpha]_D^{20} = + 37,6^\circ$ (C = 1,0 ; CH₂Cl₂) ; et

- l'énantiomère ester l'aA(-) [le moins mobile sur plaque de SiO₂] :

3,66 g $[\alpha]_D^{20} = - 14,2^\circ$ (C = 1,0 ; CH₂Cl₂).

La saponification par NaOH 2N (1,3 éq.) de ces énantiomères ester pendant 2 heures à 20° C dans les 45 mêmes conditions opératoires que dans l'exemple 5, suivie d'une extraction classique à l'acétate d'éthyle permet d'isoler respectivement :

- l'énantiomère érythro (+) [IaA(+)] ; numéro de code : 340177] du [(chloro-3 benzyloxy)-4 phényl]-3 (hydroxy-1 éthyl)-5 oxazolidinone-2 :

Point de fusion : 78° C

50 $[\alpha]_D^{20} = + 16,6^\circ$ (C = 1,0 ; CH₂Cl₂)

Configuration absolue : (S, R) ; et

- l'énantiomère érythro (-) [IaA(-)] ; numéro de code : 340176] du [(chloro-3 benzyloxy)-4-phényl]-3 (hydroxy-1 éthyl)-5 oxazolidinone-2 :

Point de fusion : 78° C

55 $[\alpha]_D^{20} = - 16,2^\circ$ (C = 1,0 ; CH₂Cl₂)

Configuration absolue : (R, S).

Par mise en oeuvre des procédés objet des exemples 1 à 6 ci-dessus, mais en partant des réactifs appropriés, on obtient les autres composés (Ia) dont certains sont répertoriés dans le tableau I ci-après.

Exemple 7 : Préparation de l'énantiomère thréo (-) (R,R) de l'[hydroxy-4 phényl]-3 (hydroxy-1 éthyl)-5 oxazolidinone-2 [IbB(-) ; numéro de code : 340 315]

A une fiole de 1 litre contenant 4 g de Pd/C à 10 % en suspension dans 350 ml d'éthanol à 95 % sont introduits 39,3 g (0,125 mole) de l'énantiomère de numéro de code 300873 préparé à l'exemple 5. Après 2 heures d'agitation forte sous atmosphère d'hydrogène, la réaction d'hydrogénolyse est complète. Le catalyseur est récupéré par filtration et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour laisser une huile jaune clair qui cristallise. Un brassage d'une heure dans le pentane donne 27 g (rendement : 97 %) d'un solide blanc correspondant au produit attendu :

Point de fusion : 149° C

$[\alpha]_D^{20} = -73,2^\circ$ (C = 1,0 ; CH₃OH)

Les autres énantiomères de l'[hydroxy-4 phényl]-3 (hydroxy-1 éthyl)-5 oxazolidinone-2 sont obtenus par un processus analogue à partir des réactifs appropriés et sont rassemblés dans le tableau II ci-après.

Exemple 8 : Préparation de l'énantiomère thréo (-) (R,R) de l'(éthyl-2 butyloxy)-4 phényl]-3 (hydroxy-1 éthyl)-5 oxazolidinone-2 [IcB(-) ; numéro de code : 200520]

Dans un bicol de 25 ml surmonté d'un réfrigérant sont introduits 1 g (4,5 mmoles) de l'énantiomère préparé à l'exemple 7, 1,5 g (9 mmoles) de bromo-1 éthyl-2 butane et 1,85 g (14 mmoles) de K₂CO₃ dans 10 ml de DMSO. Après 16 heures d'agitation à 60° C l'alkylation est complète. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau-glace de 150 ml. Après 3 extractions par 100 ml d'éther, les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. On recueille après flash chromatographie (éluant = CH₂Cl₂ -CH₃OH : 98-2), 0,9 g (rendement : 66 %) d'un solide incolore correspondant au produit attendu :

Point de fusion : 63° C

$[\alpha]_D^{20} = -46,2^\circ$ (C = 1 ; CH₂Cl₂)

Par mise en oeuvre du procédé objet de l'exemple 8, mais en partant des réactifs appropriés, on obtient les autres composés (Ic) dont certains sont répertoriés dans le tableau III ci-après.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

(Ia)

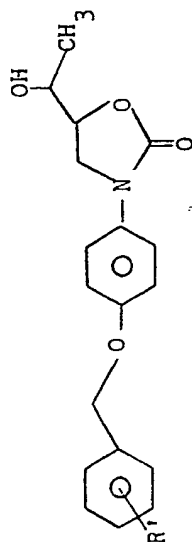


TABLEAU I

Numéro de Code	R'	Configura- tion absolue ou relative	$[\alpha]_D^{20}$ (C = 1 ; CH ₂ Cl ₂)	Formule brute	Poids molécu- laire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
							%	C	H	N
300873	3-Cl	(R, R)	- 41,5°	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₄	347,789	90	Cal.	62,16	5,22	4,03
							Tr.	61,99	5,23	3,76
300872	3-Cl	(S, S)	+ 39,5°	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₄	347,789	90	Cal.	62,16	5,22	4,03
							Tr.	61,99	5,28	3,88
340176	3-Cl	(R, S)	- 16,2°	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₄	347,789	78	Cal.	62,16	5,22	4,03
							Tr.	61,85	5,41	3,78
340177	3-Cl	(S, R)	+ 16,6°	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₄	347,789	80	Cal.	62,16	5,22	4,03
							Tr.	62,77	5,48	4,09

TABLEAU I (suite)

Numéro de Code	R'	Configura- tion absolue ou relative	$[\alpha]_D^{20}$ (C = 1 ; CH ₂ Cl ₂)	Formule brute	Poids molécu- laire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
							%	C	H	N
300860	3-Cl	érythro	(±)	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₄	347,789	88	Cal.	62,16	5,22	4,03
							Tr.	61,86	5,47	3,95
300869	3-Cl	thréo	(±)	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₄	347,789	114,5	Cal.	62,16	5,22	4,03
							Tr.	61,97	5,23	4,28
200226	H	(R, R)	- 46,9°	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	313,340	126	Cal.	68,99	6,11	4,47
							Tr.	69,30	6,36	4,50
200435	3-F	(R, R)	- 44,3°	C ₁₈ H ₁₈ FNO ₄	331,332	108	Cal.	65,25	5,48	4,23
							Tr.	65,47	5,51	4,35

TABLEAU I (suite)

Numéro de Code	R'	Configura- tion absolue ou relative	$[\alpha]_D^{20}$ (C = 1 ; CH ₂ Cl ₂)	Formule brute	Poids molécu- laire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
							%	C	H	N
200441	4-F	(R, R)	- 44,0°	C ₁₈ H ₁₈ ClFNO ₄	331,332	125	Cal.	65,25	5,48	4,23
							Tr.	65,35	5,55	4,39
200498	3-Cl, 4-F	(R, R)	- 40,4°	C ₁₈ H ₁₇ ClFNO ₄	365,781	97	Cal.	59,10	4,68	3,83
							Tr.	58,84	4,62	3,54
200436	3-OCH ₃	(R, R)	- 41,9°	C ₁₉ H ₂₁ NO ₅	343,366	116	Cal.	66,46	6,16	4,08
							Tr.	66,71	6,43	4,30

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

5
10
15
20
25
35
40
45
50
55

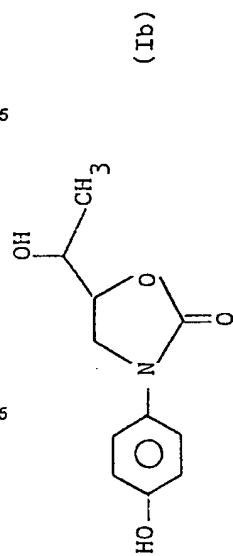


TABLEAU II

Numéro de Code	Configuration absolue	$[\alpha]_D^{20}$ (C = 1 ; CH ₃ OH)	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
						%	C	H	N
340 315	(R, R)	- 73,2°	C ₁₁ H ₁₃ NO ₄	223,222	149	Cal.	59,18	5,87	6,28
						Tr.	59,42	6,11	6,13
200158	(S, S)	+ 71,7°	C ₁₁ H ₁₃ NO ₄	223,222	154	Cal.	59,18	5,87	6,28
						Tr.	58,91	5,79	6,13
200356	(R, S)	- 28,5°	C ₁₁ H ₁₃ NO ₄	223,222	163	Cal.	59,18	5,87	6,28
						Tr.	58,88	5,73	6,12
200357	(S, R)	+ 29,8°	C ₁₁ H ₁₃ NO ₄	223,222	163	Cal.	59,18	5,87	6,28
						Tr.	59,14	5,85	6,09

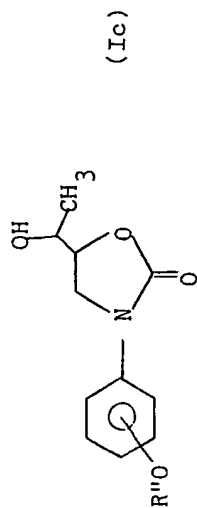
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

TABLEAU III

Numéro de Code	R''O	Configura- tion absolue	$[\alpha]_D^{20}$ (C = 1 ; CH ₂ Cl ₂)	Formule brute	Poids molécu- laire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
							%	C	H	N
200225	4-OCH ₃	(R, R)	- 57,1°	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄	237,248	115	Cal.	60,75	6,37	5,90
							Tr.	60,87	6,60	5,97
200471	4-OC ₄ H ₉	(R, R)	- 48,3°	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	279,326	115	Cal.	64,49	7,58	5,01
							Tr.	64,26	7,63	5,01
200497	4-OiC ₅ H ₁₁	(R, R)	- 46,4°	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	293,352	100	Cal.	65,50	7,90	4,78
							Tr.	65,35	7,89	4,58
200520	4-O-C ₃ H ₇	(R, R)	- 46,2°	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	307,378	63	Cal.	66,42	8,20	4,56
							Tr.	66,27	8,33	4,60

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

14

Les composés selon l'invention ont été testés sur l'animal de laboratoire et ont fait preuve d'une activité pharmacologique et notamment une activité inhibitrice de la monoamine oxydase, en particulier de la monoamine oxydase de type B.

5 Cette activité a été mise en évidence par mise en oeuvre du protocole décrit par DOSTERT P. et coll. dans J. Pharm. Pharmacol., 1983, 35, 161-165 ; ce protocole est basé sur des tests enzymatiques menés avec ou sans préincubation notamment à 37° C pendant 20 minutes et il permet de mesurer in vitro l'effet inhibiteur à l'égard de la MAO-A et de la MAO-B du cerveau de rat.

10 Le tableau IV ci-après rassemble les constantes d'inhibition $K_i(A)$ et $K_i(B)$ respectivement des formes A et B de la MAO, obtenues pour un certain nombre de composés selon l'invention en suivant le protocole ci-dessus appliqué à un homogénat de cerveau total de rat mâle Sprague-Dawley, à 1 g de tissu/16 ml de tampon phosphate de pH 7,4.

TABLEAU IV

Composé testé (Numéro de code)	$K_i (A)^*$ en nM	$K_i (B)^*$ en nM	$\frac{K_i (A)}{K_i (B)}$
300873	> 17240	27	> 640
200443	10344	40	259
200497	6000	168	36
200498	9000	14	634
300872	> 1000	1600	> 0,6
340176	476	100	5
340177	2259	343	7

* Déterminées avec préincubation de 20 mn et calculées d'après la formule :

$$K_i = CI_{50}/1 + [S]/K_M \text{ avec :}$$

$$[S] = 480 \mu M \text{ pour la } [^3H] \text{ sérotonine, } K_M = 100 \mu M$$

$$[S] = 12 \mu M \text{ pour la } [^3H] \text{ phényléthylamine, } K_M = 6 \mu M$$

substrats sélectifs des formes A et B de la MAO.

45 Il ressort de ce tableau IV que les composés selon l'invention présentent une activité inhibitrice de la MAO et en particulier que les composés de configuration absolue (R,R) sont des inhibiteurs très sélectifs de la MAO de type B.

Par ailleurs, une étude toxicologique sub-aigüe 15 jours effectuée sur le rat a révélé l'inocuité des composés selon l'invention à des doses aussi élevées que 1000 mg/kg/p.o.

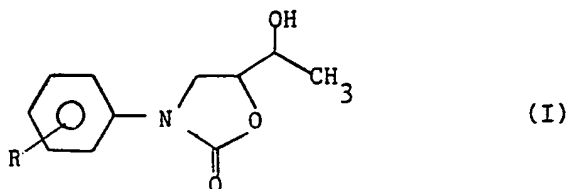
50 Il découle de ce qui précède que les composés de l'invention trouvent leur application en thérapeutique, notamment en tant que médicaments inhibiteurs de la monoamine oxydase, en particulier de la monoamine oxydase de type B. Ils pourront donc être utilisés pour le traitement des dépressions, de la maladie de Parkinson et des déficits neurologiques notamment liés à la sénescence.

55 L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, au moins un composé selon l'invention en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable. Ces compositions seront administrées par voie orale sous forme de comprimés, dragées ou gélules par exemple, à des doses de principe actif pouvant aller jusqu'à 50 mg/jour en une ou plusieurs prises, par voie rectale

sous forme de suppositoires contenant jusqu'à 300 mg de principe actif (1 à 2 par jour) ou encore sous forme de solutés injectables contenant jusqu'à 300 mg de principe actif (1 à 2 injections par jour).

5 Revendications

1. Mélange des 4 stéréoisomères de formule (I) ci-dessous, chacun des couples de diastéréoisomères racémiques correspondants et chacun des énantiomères correspondant à chaque couple:



dans laquelle R représente :

- le groupe benzyloxy ;
 - le group benzyloxy substitué par un ou deux atomes d'halogène ; par un groupement alkoxy comportant de 1 à 4 atomes de carbone ; ou par un groupement trifluorométhyle ;
 - un radical hydroxy ;
 - un groupe alkoxy linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ; ou
 - un groupe cycloalkylalkyloxy comprenant de 4 à 7 atomes de carbone.
2. Mélange, couples et énantiomères selon la revendication 1 pour lesquels R est en position para et représente le groupe benzyloxy ou un groupe benzyloxy substitué par 3-F ; 3-Cl ; 4-F ; 3-F, 4-Cl ; 3-OCH₃ ; ou 3-CF₃.

3. Mélange, couples et énantiomères selon la revendication 1, pour lesquels R représente le groupe para-hydroxy.

4. Mélange, couples et énantiomères selon la revendication 1, pour lesquels R est en position para et représente le groupe méthoxy, butoxy, i-pentoxy, éthyl-2 butoxy ou cyclohexylméthyloxy.

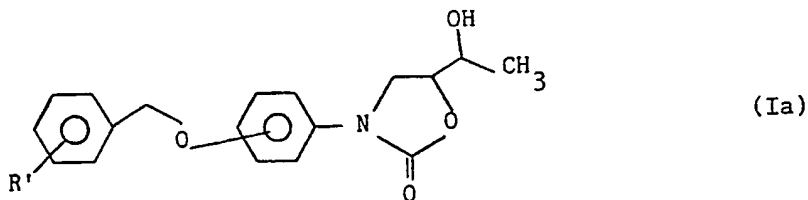
5. Enantiomères selon l'une des revendications 1 à 4, de configuration relative thréo.

6. Enantiomères selon la revendication 5, de configuration absolue (R, R).

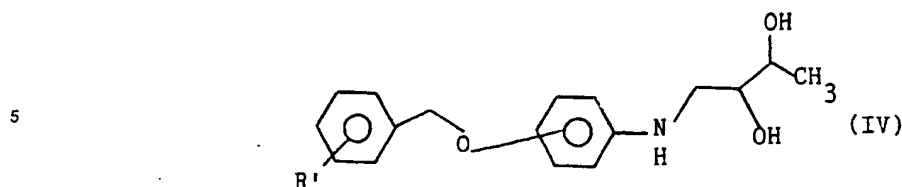
7. Médicament possédant notamment une activité inhibitrice de la monoamine oxydase en particulier de type B, caractérisé en ce qu'il est constitué par le mélange, un couple ou un énantiomère selon l'une des revendications 1 à 6.

8. Composition pharmaceutique possédant notamment une activité inhibitrice de la monoamine oxydase en particulier de type B, caractérisée en ce qu'elle comprend le mélange, un couple ou un énantiomère selon l'une des revendications 1 à 6, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

9. Procédé de préparation du mélange de 4 stéréoisomères de formule (I) selon la revendication 1 et de structure particulière :



où R' représente un atome d'hydrogène, un ou deux atomes d'halogène ou un groupement alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre le mélange de 4 stéréoisomères de formule :



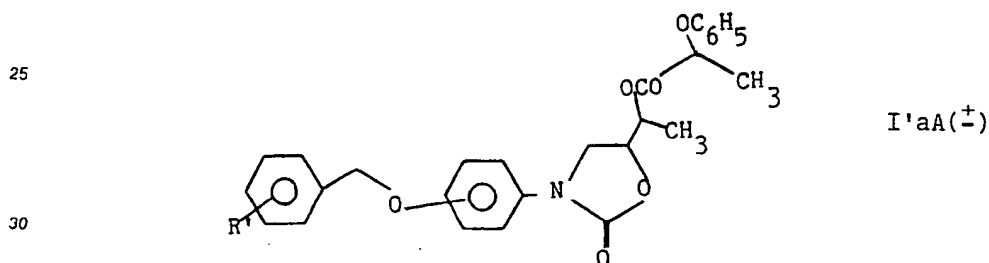
où R' a la même signification que dans la formule (Ia), à une cyclisation par action du carbonate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium.

10 10. Procédé de préparation du couple racémique de diastéréoisomères érythro et du couple racémique de diastéréoisomères thréo, correspondant à la formule (I) selon la revendication 1 et à la structure particulière (Ia) définie à la revendication 9, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre le mélange des 4 stéréoisomères de formule (I) et de structure particulière (Ia) définie à la revendication 9, à une chromatographie sur colonne de silice sous moyenne pression, ce qui permet d'isoler deux produits, le produit le

15 moins polaire correspondant au couple racémique de diastéréoisomères érythro [IaA(±)] et le produit le plus polaire correspondant au couple racémique de diastéréoisomères thréo [IaB(±)].

11. Procédé de préparation de l'énantiomère érythro (+) [IaA(+)] et de l'énantiomère érythro(-) [IaA(-)], correspondant à la formule (I) selon la revendication 1 et à la structure particulière (Ia) définie à la revendication 9, caractérisé en ce qu'il consiste :

20 (1) à séparer par chromatographie sur colonne de silice sous moyenne pression le couple racémique de diastéréoisomères érythro correspondant à la structure :



où R' a la même signification que dans la revendication 9, ce qui conduit à deux produits, le produit le moins polaire étant constitué par l'énantiomère ester l'aA(+) et le plus polaire par l'énantiomère ester l'aA(-).

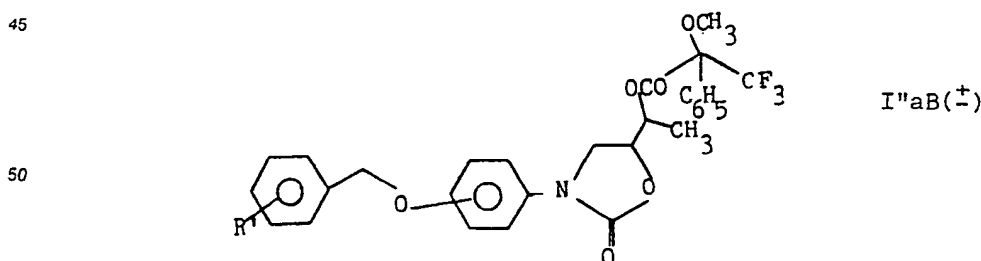
35

(2) puis à saponifier ces énantiomères ester pour obtenir respectivement l'énantiomère érythro (+) [IaA(+)] et l'énantiomère érythro (-) [IaA(-)].

12. Procédé de préparation de l'énantiomère thréo (+) [IaB(+)] et de l'énantiomère thréo (-) [IaB(-)], correspondant à la formule (I) selon la revendication 1 et à la structure particulière (Ia) définie à la revendication 9, caractérisé en ce qu'il consiste :

40

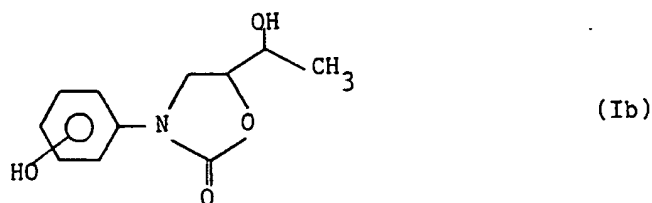
(1) à séparer par chromatographie sur colonne de silice sous moyenne pression le couple racémique de diastéréoisomères thréo correspondant à la structure :



55 où R' a la même signification que dans la revendication 9, ce qui conduit à deux produits, le produit le moins polaire étant constitué par l'énantiomère ester l'aB(+) et le plus polaire par l'énantiomère ester l'aB(-), puis

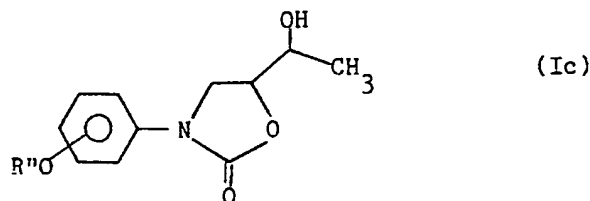
(2) à saponifier ces énantiomères ester pour obtenir respectivement l'énantiomère thréo (+) [laB(+)] et l'énantiomère thréo (-) [laB(-)].

13. Procédé de préparation de l'énantiomère érythro (+), de l'énantiomère érythro (-), de l'énantiomère thréo (+) et de l'énantiomère thréo (-), correspondant à la formule (I) selon la revendication 1 et à la structure particulière :



15 caractérisé en ce qu'il consiste à débenzyler respectivement l'énantiomère érythro (+), l'énantiomère érythro (-), l'énantiomère thréo (+) et l'énantiomère thréo (-), correspondant à la formule (I) selon la revendications 1 et de structure particulière (Ia) définie à la revendication 9.

14. Procédé de préparation de l'énantiomère érythro (+), de l'énantiomère érythro (-), de l'énantiomère thréo (+) et de l'énantiomère thréo (-), correspondant à la formule (I) selon la revendication 1 et à la structure particulière :



où R'' représente :

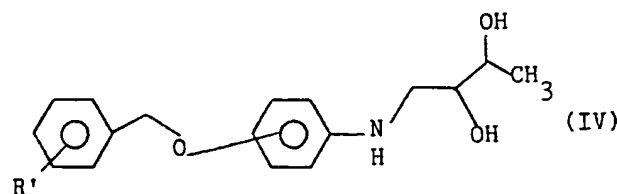
- un groupe alkyle linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 6 atomes de carbone ; ou
- un groupe cycloalkylalkyle comportant de 4 à 7 atomes de carbone,

caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre respectivement l'énantiomère érythro (+), l'énantiomère érythro (-), l'énantiomère thréo (+) et l'énantiomère thréo (-), correspondant à la formule (I) selon la revendication 1 et à la structure particulière (Ib) définie à la revendication 13, à l'action d'un agent d'alkylation de formule :

R''-X (VIII)

où R'' a la même signification que dans la formule (Ic) et X représente un groupe bon partant, pour alkyler sélectivement le radical hydroxyle phénolique desdits énantiomères.

15. Mélange de 4 stéréoisomères de formule :

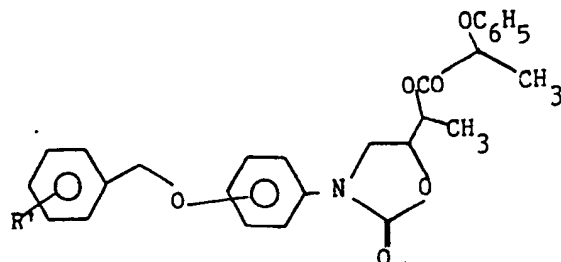


où R' représente un atome d'hydrogène, un ou deux atomes d'halogène ou un groupement alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle.

16. Couple racémique de diastéréoisomères érythro de formule :

5

10



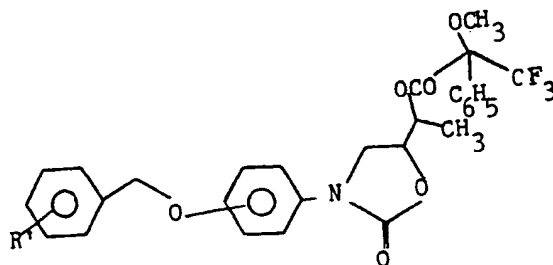
I'aA(±)

où R' représente un atome d'hydrogène, un ou deux atomes d'halogène ou un groupement alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, ainsi que l'énantiomère ester érythro (+) et l'énantiomère ester érythro (-) constituant ce couple.

15

17. Couple racémique de diastéréoisomères thréo de formule :

20



I''aB(±)

25

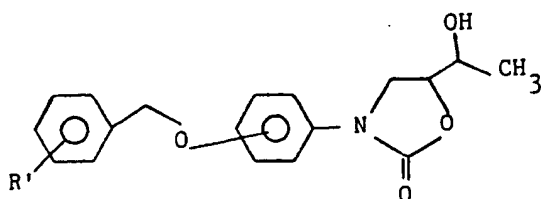
où R' représente un atome d'hydrogène, un ou deux atomes d'halogène ou un groupement alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, ainsi que l'énantiomère ester thréo (+) et l'énantiomère ester thréo (-) constituant ce couple.

30

Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

1. Procédé de préparation du mélange des 4 stéréoisomères répondant à la formule :

35



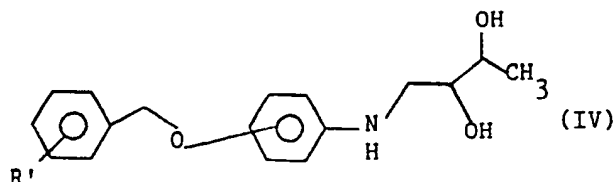
(Ia)

40

où R' représente un atome d'hydrogène, un ou deux atomes d'halogène, un groupe alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre le mélange des 4 stéréoisomères de formule :

45

50



(IV)

où R' a la même signification que dans la formule (Ia), à une cyclisation par action du carbonate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium.

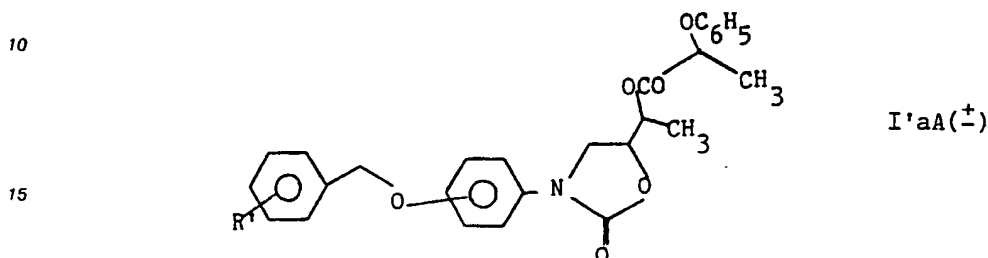
55

2. Procédé de préparation du couple racémique de diastéréoisomères érythro et du couple racémique de diastéréoisomères thréo, correspondant à la formule (Ia) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre le mélange des 4 stéréoisomères de formule (Ia) définie à la revendication 1, à une

chromatographie sur colonne de silice sous moyenne pression, ce qui permet d'isoler deux produits, le produit le moins polaire correspondant au couple racémique de diastéréoisomères érythro [laA(±)] et le produit le plus polaire correspondant au couple racémique de diastéréoisomères thréo [laB(±)].

3. Procédé de préparation de l'énantiomère érythro (+) [laA(+)] et de l'énantiomère érythro (-) [laA(-)], correspondant à la formule (Ia) définie à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste :

(1) à séparer par chromatographie sur colonne de silice sous moyenne pression le couple racémique de diastéréoisomères érythro correspondant à la structure :

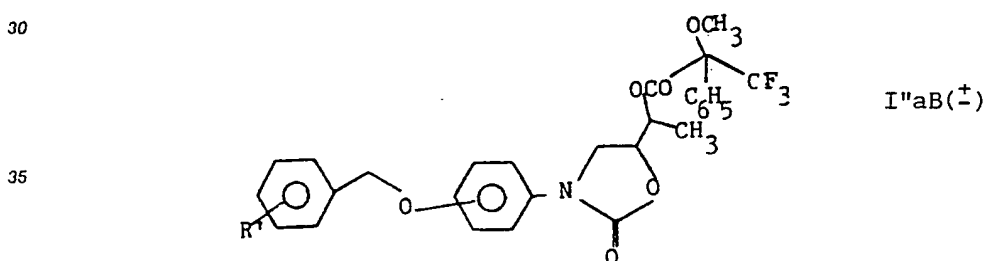


20 où R' a la même signification que dans la revendication 1, ce qui conduit à deux produits, le produit le moins polaire étant constitué par l'énantiomère ester l'aA(+) et le plus polaire par l'énantiomère ester l'aA(-),

(2) puis à saponifier ces énantiomères ester pour obtenir respectivement l'énantiomère érythro (+) [laA(+)] et l'énantiomère érythro (-) [laA(-)].

4. Procédé de préparation de l'énantiomère thréo (+) [laB(+)] et de l'énantiomère thréo (-) [laB(-)], correspondant à la formule (Ia) définie à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste :

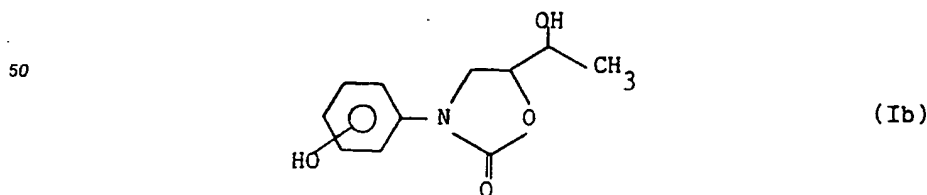
(1) à séparer par chromatographie sur colonne de silice sous moyenne pression le couple racémique de diastéréoisomères thréo correspondant à la structure :



40 où R' a la même signification que dans la revendication 1, ce qui conduit à deux produits, le produit le moins polaire étant constitué par l'énantiomère ester l'aB(+) et le plus polaire par l'énantiomère ester l'aB(-), puis

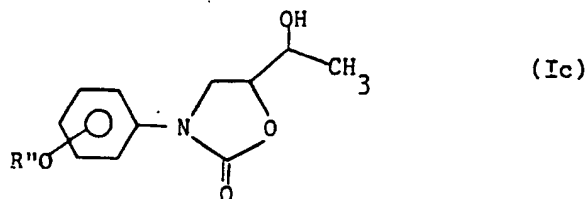
(2) à saponifier ces énantiomères ester pour obtenir respectivement l'énantiomère thréo (+) [laB(+)] et l'énantiomère thréo (-) [laB(-)].

45 5. Procédé de préparation de l'énantiomère érythro (+), de l'énantiomère érythro (-), de l'énantiomère thréo (+) et de l'énantiomère thréo (-), correspondant à la formule :



caractérisé en ce qu'il consiste à débenzyler respectivement l'énantiomère érythro (+), l'énantiomère érythro (-), l'énantiomère thréo (+) et l'énantiomère thréo (-), correspondant à la formule (Ia) définie à la revendication 1.

6. Procédé de préparation de l'énantiomère érythro (+), de l'énantiomère érythro (-), de l'énantiomère thréo (+) et de l'énantiomère thréo (-), correspondant à la formule :



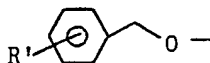
où R'' représente :

- un groupe alkyle linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 6 atomes de carbone ; ou
- un groupe cycloalkylalkyle comportant de 4 à 7 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre respectivement l'énantiomère érythro (+), l'énantiomère érythro (-), l'énantiomère thréo (+) et l'énantiomère thréo (-), correspondant à la formule (Ib) définie à la revendication 5, à l'action d'un agent d'alkylation de formule :

R' -X (VIII)

où R' a la même signification que dans la formule (Ic) et X représente un groupe bon partant, pour alkyler sélectivement le radical hydroxyle phénolique desdits énantiomères.

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le reste :

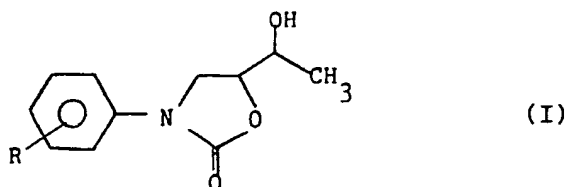


est en position para et R' = H ; 3-F ; 3-Cl ; 4-F ; 3-F ; 4-Cl ; 3-OCH₃ ; 3-CF₃.

8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que R'' = méthyle, butyle, i-pentyle, éthyl-2 butyle, cyclohexylméthyle.

9. Procédé de préparation d'une composition à usage thérapeutique, caractérisé en ce qu'il consiste à mélanger (a) un composé pouvant être obtenu par un procédé selon l'une des revendications précédentes, et (b) un véhicule physiologiquement acceptable pour ce composé.

10. Utilisation du mélange des 4 stéréoisomères de formule (I) ci-dessous, de chacun des couples racémiques de diastéréoisomères correspondants et de chacun des énantiomères correspondant à chaque couple :



45 dans laquelle R représente :

- le groupe benzyloxy ;
- le groupe benzyloxy substitué par un ou deux atomes d'halogène ; par un groupement alkoxy comportant de 1 à 4 atomes de carbone ; ou par un groupement trifluorométhyle ;
- un radical hydroxy ;
- un groupe alkoxy linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ; ou
- un groupe cycloalkylalkoxy comprenant de 4 à 7 atomes de carbone, pour la préparation d'un agent inhibiteur de la monoamine oxydase, en particulier de type B.

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 87 40 2827

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
A	FR-A-2 458 547 (DELALANDE S.A.) * Revendications; page 4, composé III; page 17; pages 52-53, composés 255,256 * -----	1,15	C 07 D 263/24 C 07 C 93/14
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			C 07 D 263/00 C 07 C 93/00
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 18-03-1988	Examineur HENRY J. C.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			